



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Gebrauchsmusterschrift**
⑩ **DE 202 18 668 U 1**

⑤⑦ Int. Cl.⁷:
A 61 L 24/02

②①	Aktenzeichen:	202 18 668.7
②②	Anmeldetag:	3. 12. 2002
④⑦	Eintragungstag:	6. 3. 2003
④③	Bekanntmachung im Patentblatt:	10. 4. 2003

DE 202 18 668 U 1

⑦③ Inhaber:
Sanatis GmbH, 61191 Rosbach, DE

⑤④ Rezepturen für Zementzubereitungen als Knochenersatz

⑤⑦ Rezepturen für Zementzubereitungen als Knochenersatz, die als wesentlichen Bestandteil Calciumphosphat enthalten und mit wässrigen Flüssigkeiten zu pastösen Massen angeteigt werden, dadurch gekennzeichnet, dass diesen Zementzubereitungen Additive zugemischt sind, die den Röntgenkontrast verbessern.

DE 202 18 668 U 1

Rezepturen für Zementzubereitungen als Knochenersatz

Die Erfindung betrifft Rezepturen für Zementzubereitungen als Knochenersatz entsprechend den im Oberbegriff des Anspruchs 1 genannten Merkmalen.

Rezepturen der genannten Art sind an sich bekannt, so werden z. B.
5 Zementzubereitungen als Knochenersatz in den folgenden Druckschriften beschrieben: US 4,612,053, US 5,149,368, US 4,518,430, WO 96/14265; PCT/EP 01/07605 und EP 0 835 668 A1.

Solche Zemente sind bereits erfolgreich als Handelsprodukte im Markt eingeführt. Bekannte Handelsnamen sind z. B. BoneSource, Norian SRS, Biobon, Calcibon,
10 Cementek. Zemente mit verstärktem Röntgenkontrast sind jedoch nicht bekannt geworden.

Die zeitliche Entwicklung der synthetischen Knochenimplantate war wie folgt:

Seit 1970 sind Calciumphosphat-Keramiken auf dem Markt, die jedoch nur sehr schwer den meist unregelmäßig geformten Defekten an den Knochen angepasst
15 werden können. Ein weiterer Nachteil bei diesen keramischen Implantaten besteht darin, dass sie nur unzureichend vom Gewebe resorbiert werden. Dies hängt mit dem Herstellverfahren (Sinterungsverfahren) zusammen, das zu sehr dichten Strukturen führt.

Wegen der genannten beiden Nachteile bei den Calciumphosphat-Keramiken
20 war die Einführung von Calciumphosphat-Zementen ein großer Fortschritt, da hiermit auch irreguläre, beliebig geformte Knochendefekte form- und kraftschlüssig aufgefüllt werden können. Hierzu werden die Calciumphosphat-Zemente mit Flüssigkeiten zu pastösen Massen angemischt, die sich leicht in die Knochendefekte einbringen lassen. Solche Stoffsysteme wurden 1985 erstmals
25 in der Literatur erwähnt.

DE 202 18 668 U1

Während des Erstarrens dieser Zemente präzipitiert die im System thermodynamisch stabilste Verbindung. Solche präzipitierten Verbindungen können durch körpereigene Zellen wesentlich besser degradiert werden als gesinterte Materialien. Dies hängt damit zusammen, dass die erstarrten Zemente
30 eine weniger dichte Struktur haben als die gesinterten Materialien. Solche Zemente werden in den o. g. Druckschriften beschrieben.

Trotz aller Vorteile haben die Calciumphosphat-Zemente für den Anwender jedoch auch einen Nachteil. Dieser besteht in dem geringen Röntgenkontrast zwischen dem behandelten Knochen und dem Zement-Implantat. Dies hängt mit
35 dem ähnlichen chemischen Aufbau der natürlichen Knochen und der Calciumphosphat-Zemente zusammen.

Ein besserer Röntgenkontrast wäre sehr wünschenswert, da die zu behandelte Stelle oft nicht direkt einsehbar ist und der operierende Arzt das Ergebnis seiner Arbeit dann nur im Röntgenbild beurteilen kann. Dies ist heute jedoch wegen des
40 geringen Röntgenkontrastes nur sehr unzulänglich möglich. Die Zugabe von Röntgenkontrastmitteln als Additive zu den Calciumphosphat-Zementen wurde in der Literatur bisher nicht beschrieben und ist in der Praxis auch nicht bekannt geworden.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, den Röntgenkontrast der
45 verschiedenen als Knochenersatz vorgesehenen Zementzubereitungen zu verbessern. Damit sollen bei der Implantation die Sicherheit verbessert und die Operationsdauer verkürzt werden. Dies wird mittels einer Röntgenkontrolle möglich, die kontrastreichere Bilder liefert. Der Nachteil des schlechten Röntgenkontrastes wird mit den erfindungsgemäßen Rezepturen zur Herstellung
50 von Calciumphosphatsalze enthaltenden Zementzubereitungen vermieden. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß bei Rezepturen der Eingangs genannten Art durch die kennzeichnenden Merkmale des Anspruchs 1 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Unteransprüche.

Die hier vorgeschlagenen Zementzubereitungen basieren auf Gemengen von
55 Calciumphosphat-Salzen, die insbesondere Calcium, Magnesium und auch Salze
der Orthophosphorsäure anderer Metalle enthalten und denen erfindungsgemäß
zur Erhöhung des Röntgenkontrastes anorganische oder organische Salze bzw.
Verbindungen als Additive beigegeben sind.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurden Kontrast verstärkende
60 Substanzen zu bekanntgewordenen Zement-Zubereitungen (handelsübliche
Rezepturen) beigemischt und erfolgreich erprobt. Des weiteren wurden im
Rahmen der Erfindung fixe Kombinationen aus reaktiven Calciumphosphat-
Zementen und Röntgenkontrast verstärkenden Substanzen entwickelt.

Zur Verbesserung des Röntgenkontrastes können prinzipiell alle Elemente
65 verwendet werden, deren Ordnungszahl im Periodensystem der Elemente > 20
und damit höher als diejenige von Calcium ist. Ausgewählt wurden Verbindungen
solcher Elemente, die außer dem verbesserten Röntgenkontrast zusätzlich auch
einen positiven Einfluß auf die anderen Eigenschaften der Calciumphosphat-
Zemente haben.

70 Dazu zählen Strontiumsalze (z. B. Carbonat und Phosphat) und Bariumsalze
(z. B. Sulfat). Durch das Zumischen dieser Verbindungen wird die
Verarbeitbarkeit der Calciumphosphat-Zemente zusätzlich verbessert. Dies gilt
insbesondere für die Injizierbarkeit, da durch das Einmischen dieser
Verbindungen die Fließfähigkeit der mit Flüssigkeit angemischten Zemente
75 deutlich verbessert wird. Die für das Injizieren aufzuwendende Kraft wird dadurch
wesentlich erniedrigt.

Die verringerte Injektionskraft ist nicht nur für den Operateur angenehmer,
sondern es wird auch der Effekt des sogenannten „filter-pressing“ minimiert.
Hierunter versteht man das unerwünschte Auspressen von Flüssigkeit aus der
80 angeteigten, pastösen Zementmischung (Zementpaste), wenn auf diese Druck
ausgeübt wird.

Dieser Effekt ist sehr unangenehm da er infolge des Flüssigkeitsverlustes zu einer unakzeptablen Verfestigung der vorher pastösen Zementmischung führt.

Die Zementpaste erhält durch das Einmischen von Strontiumsalzen (z. B. Strontiumcarbonat und -phosphat) und Bariumsalzen (z. B. Bariumsulfat) eine
85 bessere Kohäsion bei gleichzeitig gesicherten Aushärteeigenschaften. Somit wird durch die Verwendung der geeigneten Additive zur Verbesserung des Röntgenkontrastes, auch die Fließeigenschaft des Zementes wesentlich verbessert.

90 Weitere Materialien, die zur Verbesserung des Röntgenkontrastes verwendet werden können, sind die folgenden:

- Fein verteilte Metalle bzw. Metalloxide und metallorganische Verbindungen auf der Grundlage von Eisen, Titan, Tantal, Gold, Silber und Wismuth (insbesondere Wismuth-Salicylat).
- 95 - Organische Jodverbindungen, insbesondere die wasserlöslichen Verbindungen (ionischer und nichtionischer Art), wie z. B. Diatrizoate, Ioxitalamate, Iopamidol, Iohexol und Ioxaglate.
- Verbindungen aus der Reihe der Lanthaniden, wobei sich insbesondere die Gadolinium-Verbindungen als vorteilhaft erwiesen haben.
- 100 - Hochgesinterte Materialien wie Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat (als Additiv für das Zementpulver).
- Wasserlösliche Verbindungen auf der Basis von Gadolinium-Verbindungen und organische und nichtorganische Jodverbindungen (wasserlösliche Verbindungen können der Anmischflüssigkeit zugegeben werden).

105 Für die Verwendungen von Calciumphosphat-Zementen wird nachstehendes Beispiel kurz erläutert:

Die Hauptverwendung von Calciumphosphat-Zementen liegt in der Augmentation (Auffüllung) knöcherner Defekte. Von Bedeutung ist hier insbesondere das Auffüllen von metaphysären Impressionsfrakturen sowie von Wirbelkörpern zur
110 Stabilisation bei der Vertebroplastie oder bei Sinterungsfrakturen osteoporotischer Wirbelkörper.

Ein hohes Risiko ist insbesondere bei der Auffüllung von Wirbelkörpern mit Calciumphosphat-Zementen gegeben, wenn die Sichtkontrolle unzureichend ist. Beim Einbringen der Zementpaste kann aus dem Wirbelkörper austretendes
115 Material z. B. in den Spinalkanal gelangen und dort unter Umständen zur Kompression des Rückenmarks führen. Die Folgen wären für den Patienten sehr gravierend, da Lähmungserscheinungen auftreten können.

Um dieses zu vermeiden, werden solche Eingriffe im Bereich der Wirbelkörper unter Bildwandlerkontrolle (Röntgenkontrolle) durchgeführt. Wegen der in etwa
120 gleichen Röntgendichte von kortikalem Knochen und den Calciumphosphat-Zementen ist dabei der Bildkontrast bei Verwendung der herkömmlichen Zementmischungen sehr unbefriedigend. Hinzu kommt häufig die Überlagerung anderer Knochenstrukturen. Dadurch wird die Bildwandlerkontrolle des Auffüllvorgangs mit Calciumphosphat-Zementpasten weiter erschwert. Dies gilt
125 insbesondere im anterioren/posterioren Strahlengang.

Gerade bei den risikoreichen Operationen im Bereich der Wirbelkörper mit Implantierung von Calciumphosphat-Zementen bringen die erfindungsgemäßen Rezepturen mit erhöhtem Röntgenkontrast eine wesentliche Verbesserung. Die Operation kann schneller durchgeführt werden und für den Patienten sinkt das
130 Operationsrisiko ganz erheblich. Die hier benannten Vorteile gelten in ähnlicher Form aber auch bei Implantationseingriffen an anderen Stellen des Skeletts.

Schutzrechtsansprüche

- 135 1. Rezepturen für Zementzubereitungen als Knochenersatz, die als wesentlichen Bestandteil Calciumphosphat enthalten und mit wässrigen Flüssigkeiten zu pastösen Massen angeteigt werden, dadurch gekennzeichnet, dass diesen Zementzubereitungen Additive zugemischt sind, die den Röntgenkontrast verbessern.
- 140 2. Rezepturen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die zugemischten Additive zur Erhöhung des Röntgenkontrastes gleichzeitig die Fließfähigkeit der zur pastösen Massen angemischten Zementzubereitungen verbessern.
- 145 3. Rezepturen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass die zugemischten Additive die Aushärteigenschaften der Zementzubereitungen nicht verschlechtern.
4. Rezepturen nach Anspruch 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass als Additive Strontiumsalze (z. B. Carbonat und Phosphat) und/oder Bariumsalze (z. B. Sulfat) zugemischt werden.
- 150 5. Rezepturen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Additive fein verteilte Metalle bzw. Metalloxide und metallorganische Verbindungen auf der Grundlage von Eisen, Titan, Tantal, Gold, Silber und Wismuth (insbesondere Wismuth-Salicylat) zugemischt werden.
- 155 6. Rezepturen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Additive organische Jodverbindungen, insbesondere die wasserlöslichen Verbindungen (ionischer und nichtionischer Art), wie z. B. Diatrizoate, Ioxitalamate, Iopamidol, Iohexol und Ioxaglate zugemischt werden.

7. Rezepturen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Additive Verbindungen aus der Reihe der Lanthaniden und hier insbesondere die Gadolinium-Verbindungen zugemischt werden.
- 160 8. Rezepturen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Additive hochgesinterte Materialien wie Hydroxylapatit und Tricalciumphosphat dem Zementpulver zugemischt werden.
- 165 9. Rezepturen nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, dass als Additive wasserlösliche Verbindungen auf der Basis von Gadolinium-Verbindungen und organische und nichtorganische Jodverbindungen der Anmischflüssigkeit zugegeben werden.